

令和3年11月15日	発表者 権 来悟
【Journal】 <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 2021 , 552, 150-156	
【Title】 Effects of chitinase-3-like protein 1 on brain death-induced hepatocyte apoptosis via PAR2-JNK-caspase-3	
【Affiliation & Authors】 Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Medical Engineering and Technology Center of Organ Transplantation, Zhengzhou Key Laboratory of Hepatobiliary & Pancreatic Diseases and Organ Transplantation Ze XinLi, Dong JingYang, Zhong KunHuo, Pei HaoWen, Bo WenHu, Zhi HuiWang, Wen ZhiGuo, Shui JunZhang	
【Abstract】 肝細胞のアポトーシスは、脳死ドナーの肝臓の品質に影響を与える重要な要因である。脳死 (BD: brain-death) による肝細胞のアポトーシスに関与する主要な分子タンパク質を同定することは、脳死ドナーの肝臓の品質を改善するための効果的な方法を決定することに役立つ。本研究では、BD 後の肝細胞アポトーシス促進における chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) の役割を調べた。 まず、BD から 6 時間後のラットの肝臓では、CHI3L1 が上昇していた。肝組織の二重標識 IF 染色により、この条件下で CHI3L1 が主にマクロファージに由来することを確認した。また、THP-1 細胞を用いて M0、M1、M2 のマクロファージを区別し、M1 マクロファージが最も多くの CHI3L1 を発現していることを示した。さらに、脳死したラットの肝臓の protease-activated receptor 2 (PAR2) タンパク質レベルも上昇していた。加えて、脳死ドナーの肝臓を模倣するための低酸素/再酸素化 (H/R) 条件下で培養した肝細胞の、PAR2 と caspase-3 に対する recombinant CHI3L1 (rCHI3L1) の影響を qRT-PCR により調べた。その結果、PAR2 と caspase-3 の mRNA レベルは、rCHI3L1 処理後に増加した。 H/R 条件下で培養した肝細胞では、rCHI3L1 が PAR2/c-Jun N-terminal kinase (JNK) シグナル経路を活性化し、アポトーシスを誘導した。また、BD を開始する際に、キチン粒子を溶解したリン酸緩衝生理食塩水懸濁液をラットの大腿静脈から注入したところ、CHI3L1 の肝臓でのレベルが低下し、それによって肝細胞表面受容体である PAR2 とその下流の JNK/caspase-3 シグナル経路が活性化されないことで、肝細胞のアポトーシスが減少した。 以上の結果から、CHI3L1 は PAR2/JNK を介したメカニズムで、BD による肝細胞のアポトーシスに寄与することが明らかになった。本研究結果を踏まえ、BD による肝細胞のアポトーシスを抑制するための効果的な予防法や治療法の開発が期待できるが、そのためにはさらなる研究が必要である。	